Aus der 2. medizinischen Klinik der Universität München.
Chefarzt Professor Dr. med. Schittenhelm.

Über den Einfluß von Pankreasmellin auf den Blutzucker.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Fritz ter Welp

aus Berlin-Mariendorf.

Würzburg 1937

Buchdruckerei Richard Mayr.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München.

Referent: Prof. Dr. med. Schittenhelm.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Über den Einfluß von Pankreasmellin) auf den Blutzucker.*

Seit der Entdeckung des experimentellen Pankreasdiabetes durch J. v. Mering und O. Minkowski im Jahre 1889 wurde ununterbrochen daran gearbeitet, einen Pankreasextrakt herzustellen, der in der Lage war, das fehlende Hormon der Bauchspeicheldrüse beim Diabetiker zu ersetzen. Nach Fehlschlägen vieler Forscher und nach unsicheren Resultaten anderer, gelang es C. H. Best mit F. G. Banting zusammen, einen Extrakt aus tierischen Bauchspeicheldrüsen herzustellen, den sie Insulin nannten. Mit dieser Erfindung waren die beiden die Begründer der Hormontherapie beim Diabetes mellitus.

Man glaubte nun fast allgemein, ein Mittel gefunden zu haben, was besser gar nicht gedacht werden konnte. Bald jedoch mußte man einsehen, daß auch dieses Mittel seine Nachteile hatte. Die Diätbehandlung konnte nicht aufgegeben werden. Die meisten Nachteile waren aber daher zu ersehen, daß es seine Schwierigkeiten hatte, das Mittel zu verabreichen. Der Versuch, Insulin maskiert oder unmaskiert per os zu geben, scheiterte vollständig, weil das Insulin im Magen-Darm-Kanal in die Aminosäuren aufgespalten wurde und somit seine Wirkung als Hormon verlor. Dadurch, daß man in vielen Fällen die Spritze dem Patienten in die Hand geben mußte, war die Gefahr der willkürlichen Anwendung durch den Patienten sehr groß geworden. In einigen Ländern hatte man frühzeitig diese Gefahr erkannt und die Verabfolgung von Insulin nur noch durch den Arzt erlaubt.

Alle diese Schwierigkeiten hatten immer wieder den Wunsch nach einem Mittel aufkommen lassen, das, per os gegeben, in der Lage ist, einen günstigen Einfluß auf den Zuckerhaushalt auszuüben.

So erhoffte man den größten Erfolg nach Einführung von Guanidinpräparaten in die Therapie. Ein blutzuckersenkender Einfluß ist nicht abzuleugnen und von vielen Forschern anerkannt (E. Frank, M. Nothmann, A. Wagner u. a.). Aber abgesehen von den Nebenerscheinungen, die Noorden, Falta, Wagner u. a. festgestellt haben, ist es sehr fraglich, ob Guanidin in seiner chemischen Konstitution dem Insulin nahesteht. So sagt H. Staub in der Zeitschrift für klin. Medizin, 107. Band, 6. (Schluß-)Heft, von Synthalin: „In der Synthalinwirkung hätten wir also einen prinzipiell neuen hypoglykämisierenden Mechanismus vor uns, der mit dem Mechanismus der Insulinhypoglykämie nichts gemeinsam hat. Synthalin hemmt primär die Sauerstoffatmung der Ge-

*) Hersteller: Dr. von Stockhausen, München 56. Wald Perlach.

webe und läßt dadurch die anaerobe Milchsäuregärung mit Milchsäureanhäufung in den Vordergrund treten“ und weiter „Synthalin muß als ein Zellgift bezeichnet werden, dessen „therapeutische“ Anwendung beim Zuckerkranken nicht nur unzweckmäßig, sondern schädlich ist“.

In der letzten Zeit ist verschiedentlich von einem Pankreas-Insulin-Hormonpräparat geschrieben worden, das, per os gegeben, eine wesentliche Senkung des Blutzuckers herbeiführen soll ((R. Schweitzer, R. Schlenk, Fr. Eckhart). Mit diesem

Pankreasmellin

sind zum größten Teil Dauerversuche ausgeführt worden, die sich über viele Monate erstreckten.

In der vorliegenden Arbeit wurde nun der Hauptwert auf den direkten Einfluß von Pankreasmellin innerhalb weniger Stunden auf den Blutzuckerspiegel gelegt.

Methodik.

Die Versuche wurden ausgeführt an Patienten der 2. mediz. Klinik in München. Ein großer Teil der Versuche wurde vorgenommen an Diabetikern. Zum Vergleich wurden aber auch stoffwechselgesunde Patienten herangezogen.

Die Blutzuckerbestimmung wurde nach der Methode von Hagedorn-Jensen ausgeführt und zwar immer als Doppelbestimmung. Mit Rücksicht auf die Patienten konnten in einigen Fällen die Werte nicht in Abständen von 15—20 Minuten festgestellt werden. Mit Ausnahme von drei Fällen wurden die Versuche bei Bettruhe ausgeführt.

Art der Versuche.

1. Versuche an stoffwechselgesunden Patienten.
   a) bei Gabe von 5 Tabletten P.M.
   b) bei Gabe von 10 Tabletten P.M.
2. Vergleichsversuche an stoffwechselgesunden Patienten mit 5 und 10 Tabletten.
3. Vergleichsversuche an stoffwechselgesunden Patienten zwischen 10 Tabletten Anticoman und 10 Tabletten Pankreasmellin.
4. Vergleichsversuche an stoffwechselgesunden Patienten bei Gabe von 40 g Dextrose ohne Pankreasmellin und 40 g Dextrose mit Pankreasmellin.
5. Versuche an Diabetikern mit Gabe von Pankreasmellin.
6. Vergleiche zwischen Insulin und Pankreasmellin.
7. Versuche mit Pankreas-Dispert und Padutin.

Fall 1. (Siehe Tabelle 1.)

Versuch am 22. 3. 35.

Franziska Hesse, 18 Jahre, Station 12, Zim. 153.

Patientin wurde nüchtern gelassen und bekam nach Abnahme des Nüchternwertes 5 Tabletten P.M.

Es handelte sich um eine stoffwechselgesunde Patientin, die wegen Muskelrheumatismus behandelt wurde.

Fall 2. (Siehe Tabelle 1.)

Versuch am 18. 3. 35.

Johann Biersack, 25 Jahre, Stat. 6.

Patient wurde nüchtern gelassen und bekam nach Abnahme des Nüchternwertes 5 Tabletten P.M.

Es handelt sich um einen stoffwechselgesunden Patienten, der wegen einer Angina behandelt wurde. Temperatur am Versuchstage 37 Grad.

Zusammenfassung.

Die Versuche an stoffwechselgesunden Patienten mit 5 Tabletten Pankreasmellin ergeben, daß wie im Falle 1 gar keine Senkung auftritt oder im Falle 2 nur eine geringe (16 mg%).

Fall 3. (Siehe Tabelle 1.)

Versuch am 17. 3. 35.

Wilhelm Stöckl, 25 Jahre, Stat. 6.

Patient wurde nüchtern gelassen und bekam nach Abnahme des Nüchternwertes 10 Tabletten Pankreasmellin.

Es handelt sich um einen stoffwechselgesunden Patienten, der wegen einer Angina in der Klinik liegt. Temperatur am Versuchstage 37,1 Grad. Hier ist es nicht mit Sicherheit festzustellen, ob der Patient nicht kurz vor Beginn des Versuches etwas gegessen hat.

Zusammenfassung.

Da der Patient vielleicht doch etwas gegessen hat, und wegen des bestehenden Fiebers kann man sich hier kein festes Urteil über die Wirksamkeit von Pankreasmellin machen.

Tabelle 1.

Zeit	Fall 1 mg%	Fall 2 mg%	Fall 3 mg%
nüchtern			
nach 10'	72	105	87
„ 30'	79	100	96
„ 50'	74	95	91
„ 1h10	77	95	93
„ 1h30	74	99	101
„ 1h50	90	100	97
„ 2h10	79	92	94
„ 2h30	81	95	88
„ 2h50	74	89	77
„ 3h10	75	89	95
„ 3h30	80	90	92
„ 3h50	80	93	89
„ 4h10		90	89

Fall 4 und 5. (Siehe Tabelle 2.)

Versuch am 25. 3. 35.

August Schröder, 40 Jahre, Stat. 3, Zim. 69.

Patient wurde nüchtern gelassen und bekam nach Abnahme des Nüchternwertes 5 Tabletten P.M.

Versuch am 27. 3. 35.

Patient wurde nüchtern gelassen und bekam nach Abnahme des Nüchternwertes 10 Tabletten P.M.

Zusammenfassung.

In diesem Versuch sollte festgestellt werden, in wie weit eine größere Menge Pankreasmellin einen Einfluß auf die Senkung des Blutzuckers ausüben kann.

Es zeigt sich hier, daß man nach 5 Tabletten nur eine Senkung von 15 mg% erzielen kann, während der Blutzuckerspiegel nach Gabe von 10 Tabletten um 24 mg% gesenkt wird.

Tabelle 2.

Zeit	Fall 4 und 5 mg%	mg%
nüchtern	91	89
nach 20'	91	91
„ 40'	81	83
„ 1h	79	83
„ 1h20	80	79
„ 2h	81	74
„ 2h20	77	74
„ 2h40	82	65
„ 3h	77	70
„ 3h20	83	72
„ 3h40	85	80
„ 4h		78

Fall 6 und 7. (Siehe Tabelle 3.)

Johann Reich, 65 Jahre, Stat. 6, Zim. 124.

Versuch am 11. 4. 35 (Fall 6).

Patient wurde nüchtern gelassen und bekam nach Abnahme des Nüchternwertes 10 Tabletten P.M.

Versuch am 12. 4. 35 (Fall 7).

Patient wurde nüchtern gelassen und bekam nach Abnahme des Nüchternwertes 10 Tabletten Anticoman.

Es handelt sich um einen stoffwechselgesunden Mann, der wegen Muskelrheumatismus in der Klinik liegt.

Zusammenfassung.

Es sollte in diesem Versuch keine Gegenüberstellung zwischen Pankreasmellin und einem Guanidinpräparat in dem Sinne gemacht werden, daß ich feststellen wollte, welcher Stoff den Blutzucker mehr senkt, sondern es sollte nur bewiesen werden, daß man außer den Guanidinpräparaten einen aus Bauchspeicheldrüse gewonnenen Extrakt herstellen kann, der per os gegeben, in der Lage ist, den Blutzucker zu senken.

Tabelle 3.

Zeit	Fall 6 und 7 mg%	mg%
nüchtern	107	88
nach 5'	107	90
„ 25'	98	76
„ 45'	92	78
„ 1h 5	87	102
„ 1h25	95	104
„ 1h45	97	92
„ 2h 5	94	92
„ 2h25	96	92
„ 2h45	96	88
„ 3h 5	90	90
„ 3h25	88	88

Fall 8 und 9.

Josef Farnhofer,26 Jahre, Stat. 6, Zim. 126.

Versuch am 4. 3. 35.

Patient wurde nüchtern gelassen und bekam nach Abnahme des Nüchternwertes 40 g Dextrose.

Versuch am 5. 3. 35.

Patient wurde nüchtern gelassen und bekam nach Abnahme des Nüchternwertes 40 g Dextrose, dazu 5 Tabletten Pankreasmellin.

Diagnose: Gastroptose.

Fall 10 und 11.

Anton Stark, 45 Jahre, Stat. 3, Zim. 71.

Versuch am 2. 3. 35.

Patient wurde nüchtern gelassen und bekam nach Abnahme des Nüchternwertes 40 g Dextrose.

Versuch am 25. 3. 35.

Patient wurde nüchtern gelassen und bekam nach Abnahme des Nüchternwertes 40 g Dextrose und 10 Tabletten P.M.

Patient befindet sich zur Zeit in der Klinik, damit Beschwerden von Seiten des Magens diagnost. werden sollen. Wahrscheinlich handelt es sich um eine chronische Gastritis. Nach Angaben des Patienten soll schon wiederholt eine Vergrößerung der Leber festgestellt worden sein. Die Ursache dafür ist nicht festzustellen.

Fall 12 und 13.

Josef Mundt, 65 Jahre, Stat. 22, Zim. 111.

Versuch am 7. 3. 35.

Patient wurde nach Abnahme des Nüchternwertes mit 40 g Dextrose belastet.

Versuch am 14. 3. 35.

Patient bekommt 40 g Dextrose zur Belastung, dazu gleichzeitig 5 Tabletten Pankreasmellin.

Es handelt sich um einen stoffwechselgesunden Patienten, der wegen einer bestehenden Aortitis luetica in der Klinik liegt.

Zusammenfassung:

Bei den Versuchen 8—13 wollte ich untersuchen, in wie weit es durch Verabreichung von Pankreasmellin möglich ist, den Anstieg des Blutzuckers nach Belastung mit Dextrose, zu vermeiden.

Eindeutig geht aus allen Versuchen hervor, daß ein Aufhalten des Anstiegs nicht möglich ist. Vielmehr ist zu beobachten, daß der Höchstwert der Blutzuckerkurve mit Pankreasmellin höher liegt als ohne. Die genauen Werte der Versuche 8—13 sind nicht zum Abdruck gekommen.

Fall 14 und 15. (Siehe Tabelle 4.)

Karl Oettlein, 61 Jahre, Ambulatorium.

Versuch am 4. 4. 35. Mit 5 Tabletten Pankreasmellin.

Versuch am 23. 4. 35. Nüchternkurve ohne P.M.

Patient behauptet nüchtern zu sein. Während des Versuches hat er bestimmt nichts gegessen oder getrunken. Dieser Versuch ist angestellt worden, um ein eventuelles Absinken des Blutzuckerspiegels zu beobachten.

Diagnose: Diabetes.

Patient ist wegen seiner Stoffwechselanomalie seit einigen Jahren in Behandlung. Ist niemals mit Insulin behandelt worden.

Fall 16. (Siehe Tabelle 14.)

Johann Remmele, 67 Jahre, Stat. 6, Zim. 125.

Versuch am 21. 3. 35.

Patient bekommt nach Abnahme des Nüchternwertes 10 Tabletten Pankreasmellin.

Diagnose: Diabetes.

Es handelt sich hier um einen Patienten, der schon jahrelang wegen dieser Krankheit behandelt worden ist.

Patient wurde am 20. 3. 35 eingeliefert.

Untersuchungsgergebnis:
Blutzucker: 268 mg%.
Harnzucker: 3%
Aceton: pos.

Da die Gefahr des Koma sehr groß war, bekam der Patient neben Kohlehydraten sehr viel Insulin. Morgens 6 Uhr am 21. 3. 35 bekam der Patient zum letzten Male 20 E Insulin. Mit dem Versuch habe ich begonnen um 8,30 Uhr, also 2 Stunden später.

Ergebnis:
Blutzucker: 179 mg%
Harnzucker: 4,7%
Aceton: pos.

Es fragt sich hier in wie weit die Blutzuckerbestimmungen noch unter dem Einfluß vom vorhergegebenen Insulin standen.

Fall 17. (Siehe Tabelle 4.)

Heinrich Steiner, Stat. 6.
Versuch am 18. 2. 35.

Nach Abnahme des Nüchternwertes bekam der Patient 10 Tabletten P.M.

Fall 18 und 19. (Siehe Tabelle 4.)

Konrad Roßkopf, 63 Jahre, Ambulatorium.
Versuch am 4. 4. 35.

Patient war nüchtern und bekam nach Abnahme des Nüchternwertes 10 Tabletten P.M.

Versuch am 23. 4. 35.

Der Patient war nüchtern und bekam auch während des ganzen Versuches nichts zu essen.

Diagnose: Diabetes.

Der Patient steht wegen seiner Stofwechselanomalie schon lange in Behandlung. Niemals Insulin bekommen.

Fall 20. (Siehe Tabelle 5.)

Frau Steinfelder, Stat. 12.
Versuch am 21. 3. 35.

Patientin bekommt nach Abnahme des Nüchternwertes 10 Tabletten P.M. Mit Rücksicht auf die Patientin wurde der Versuch nach 2½ Stunden abgebrochen.

Diagnose: Diabetes.

Tabelle 4.

Zeit	Fall 14 und 15		Fall 16	Fall 17	Fall 18 und 19		Fall 21
nüchtern	199	181	179		258	235	248
nach 5'							243
„ 10'			177				
„ 20'	197			160	255		216
„ 35'			173	160			212
„ 40'	186				227		
„ 55'				184			
„ 1h	182	178	151		233	233	
„ 1h 5							209
„ 1h10				166			
„ 1h20			160	180			212
„ 1h25							
„ 1h30	185				222		
„ 1h35				164			218
„ 1h45			158				
„ 1h50	185			157	220		
„ 2h		185	158			230	
„ 2h 5				145			208
„ 2h10	178				225		
„ 2h20			155	136			
„ 2h25							
„ 2h30	180				222		
„ 2h35				135			183
„ 2h45			158				
„ 2h50	179			126	212		
„ 3h		189	160			228	
„ 3h 5				123			198
„ 3h10	172				181		
„ 3h20			174	122			195
„ 3h25							
„ 3h30	168				178	230	
„ 3h35				117			
„ 3h40		189					
„ 3h50				115			
„ 3h55				118			
„ 4h10				125			
„ 4h30				124			

Fall 21. (Siehe Tabelle 4.)

Adele Hartmann, 63 Jahre, Zim. 186.
Versuch am 15. 3. 35.
Patientin wurde nüchtern gelassen und bekam nach Abnahme des Nüchternwertes 10 Tabletten P.M.
Diagnose: Diabetes.
Es handelt sich um eine Patientin, die schon lange in Behandlung steht. Während der letzten Jahre war der Gesundheitszustand sehr wechselnd. Während des Klinikaufenthaltes seit einigen Wochen schwankte der Blutzuckerspiegel zwischen 150 und 300 mg%. Dabei konnte ein Einfluß nach der verabfolgten Insulinmenge kaum festgestellt werden.

Zusammenfassung (Fall 14—21).

Aus allen Versuchen, die ich an Diabetikern vornahm, geht klar hervor, daß man eine Senkung des Blutzuckers herbeiführen kann. Auch hier ist es wie beim Gesunden so, daß es schon eine Rolle spielt, in welchen Mengen das Pankreasmellin verabfolgt wird.

Fall 22. (Siehe Tabelle 5.)

(Siehe auch Fall 20.)

Frau Steinfelder, Stat. 12.
Versuch am 26. 2. 35.
Patientin bekommt nach Abnahme des Nüchternwertes 20 Einheiten Insulin gespritzt.
Diagnose: Diabetes.

Fall 23 u. 24. (Siehe Tabelle 6.)

(Siehe auch Fall 33.)

Fritz ter Welp, 24 Jahre.
Versuch am 26. 4. 35.
Nach Abnahme des Nüchternwertes 10 Einheiten Insulin.
Versuch am 27. 4. 35.
Nach Abnahme des Nüchternwertes 30 Tabletten P.M.

Fall 25, 26 u. 27. (Siehe Tabelle 5.)

Franziska Dorsch, 39 Jahre, Stat. 12, Zim. 154.
Versuch am 12. 4. 35.
Patientin bekommt nach Abnahme des Nüchternwertes 10 Einheiten Insulin gespritzt.
Versuch am 13. 4. 35.

Nach Abnahme des Nüchternwertes 10 Tabletten P.M.
Versuch am 23. 4. 35.
Patientin ist zu Beginn des Versuches nüchtern und bleibt es auch während des ganzen Versuches.
Diagnose: Diabetes.

Fall 28. (Siehe Tabelle 5.)

Kreszenz Schmidt, 65 Jahre, Stat. 22, Zim. 108.
Versuch am 25. 4. 35.
Patientin wurde nüchtern gelassen und dann wurden ihr 10 Einheiten Insulin gespritzt.
Es war noch ein Vergleichsversuch mit 10 Tabletten Pankreasmellin geplant, der aber mit Rücksicht auf die Patientin nicht durchgeführt werden konnte.
Diagnose: Diabetes.

Fall 29. (Siehe Tabelle 5.)

Heinrich Langel, 57 Jahre, Stat. 3, Zim. 69.
Versuch am 24. 4. 35.
Patient wurde nüchtern gelassen und bekam dann 50 Tabletten. Dazu wurden die Tabletten zerstampft und dann zu einem Brei angerührt.
Diagnose: Diabetes.
Der Patient fühlte sich zuerst recht wohl, nach einer Stunde aber wurde ihm plötzlich sehr übel.

Zusammenfassung.

Bei Betrachtung von Fall 20 u. 22 (Tabelle 5) sieht man doch einen wesentlich stärkeren Einfluß von Insulin auf den Blutzucker.
Versuch 25, 26, 27. Auch hier sieht man den stärkeren Einfluß von Insulin. Das Absinken der Nüchternkurve bleibt etwas unklar. Es ist bei dieser Frau verschiedentlich beobachtet worden, daß sie neben der erlaubten Kost noch verschiedene andere Sachen gegessen hat. Es kann also sein, daß der von mir gefundene Nüchternwert einen Punkt einer Kurve darstellt, der durch eine unerlaubte Belastung entstanden ist.
In Fall 28 sieht man einen gewöhnlichen Abfall der Blutzuckerkurve nach Insulin. Bei dieser Frau sollte noch ein Parallelversuch mit P.M. gemacht werden.
In Fall 29 sieht man eine Kurve, die eigentlich einen Beweis für eine spezifische Insulinwirkung bringen sollte. Dies ist aber vollständig gescheitert. Einen Versuch, dies zu erklären, habe ich später abgegeben.
Die Versuche 23, 24, 33 (Tabelle 6) scheinen mir doch ein Beweis

für einen ziemlich starken Einfluß der Zuckerkurve durch Pankreasmellin zu sein. Wenn ich hier auch große Dosen von Tabletten gebraucht habe, so ersieht man doch, daß ich eine Senkung von 40 mg% erzielt habe. Daß man mit den Werten von 64 mg% einen Wert erreicht hat, der einer Grenze entspricht, in der man schon Erscheinungen einer Hypoglykämie erzielt, habe ich bei beiden Versuchen gemerkt.

Tabelle 5.

Zeit	Fall 20 und 22		Fall 25, 26 und 27			Fall 28	Fall 29
7,20	195	160	227	244	270	182	143
7,50	189		226	246		161	161
8,00							
8,10	188						168
8,20	188	138		248	269	148	
8,30			206				
8,45							
8,50	182			237		145	163
9,00			185				
9,10							
9,20	178	92		243	231	138	166
9,30			155				
9,45							
9,50	168					128	160
10,00							
10,10		108					155
10,20				211	208		
10,30			122				
10,40							
10,50						100	
11,00							
11,10				266			
11,15							
11,30			89	202			148

Fall 30. (Siehe Tabelle 6.)

Otto Osrael, 26 Jahre, Stat. 6. Zim. 70.
Versuch am 22. 6. 35.
Patient ist wegen einer Aorteninsuffizienz in der Klinik. Bekommt nach Abnahme des Nüchternwertes 10 Tabletten Pankreas-Dispert.

Fall 31 u. 32. (Siehe Tabelle 6.)

Mariele Wimmer, 23 Jahre.
Versuch am 6. 3. 35.
Nach Abnahme des Nüchternwertes 10 Tabletten P.M.
Versuch am 24. 6. 35.
Nach Abnahme des Nüchternwertes 10 Tabletten Pankreas-Dispert.

Fall 33. (Siehe Tabelle 6.)

Versuch am 23. 6. 35.
Fritz ter Welp, 24 Jahre. 30 Tabletten Pankreas-Dispert.

Tabelle 6.

Zeit	Fall 23	Fall 24	Fall 33	Fall 30	Fall 31	Fall 32
nüchtern						
nach 10'	87	102	94	91	106	87
„ 30'	90	95	96	89	97	85
„ 1h	77	64	96		92	
„ 1h10			94			89
„ 1h15				82		
„ 1h20	79	70				
„ 1h30						
„ 1h40		70			88	
„ 1h45	79					
„ 1h50						88
„ 2h		75		94		
„ 2h10	70				83	
„ 2h20		72				
„ 2h30			97		81	89
„ 2h35	70					89
„ 2h40		66			84	
„ 2h45				81		
„ 3h	65	75				
„ 3h10						86
„ 3h20	64	72				
„ 3h30			92	82		
„ 3h50		78				
„ 4h10						
„ 4h30			88			

Fall 34. (Siehe Tabelle 7.)

Leonhard Küffer, 45 Jahre, Stat. 6, Zim. 70.
Versuch am 25. 6. 35.
Diagnose: Atherosklerose.
Patient bekommt nach Abnahme des Nüchternwertes 1 ccm Padutin i. m.

Fall 35. (Siehe Tabelle 7.)

Anton Riederer, 24 Jahre, Stat. 3, Zim. 70.
Versuch am 22. 6. 35.
Diagnose: Gehirntumor?
1 ccm Padutin i. m.

Fall 36. (Siehe Tabelle 7.)

Josef Atzinger, 47 Jahre, Stat. 3.
Versuch am 25. 6. 35.
Diagnose: Nephrosklerose.
1 ccm Padutin i. m.

Fall 37. (Siehe Tabelle 7.)

Hermine Stegmeier, 26 Jahre, Stat. 12, Zim. 155.
Versuch am 21. 6. 35.
Diagnose: Diabetes.
1 ccm Padutin.

Tabelle 7.

Zeit	Fall 34	Fall 35	Fall 36	Fall 37	Fall 38	Fall 39
nüchtern	92	95	107	166	169	245
nach 30'	91	88	103		205	
„ 45'				212		258
„ 60'	84		97			
„ 1h15		87		240		251
„ 1h30	85		95		193	
„ 2h		96				
„ 2h30	90		94	231	168	225
„ 2h45		85				
„ 3h				220		230
„ 3h30	93	86	95	221	165	
„ 3h45						231
„ 4h30						

Fall 38. (Siehe Tabelle 7.)
Fall 39. (Siehe Tabelle 7.)
(Siehe auch Fall 18 u. 19.)

Karl Roßkopf, 63 Jahre, Ambulatorium.
Versuch am 26. 6. 35.
Diagnose: Diabetes.
1 ccm Padutin i. m.

Betrachtung der Ergebnisse.

Es sind schon von anderer Seite, so von Schlenk, Eckhart u. a. verschiedentlich Versuche angestellt worden, um die blutzuckersenkende Wirkung von Pankreasmellin zu untersuchen. Alle diese Autoren haben aber ihre Versuche als Dauerversuche laufen lassen, d. h. sie haben über Wochen und sogar Monate eine gewisse Anzahl von Tabletten verabreicht. Die Resultate darüber gaben Bericht von einer zwar langsamen aber gleichmäßigen Senkung des Blutzuckerspiegels.

Ich habe schon in der Einleitung betont, daß es mir darauf ankam, nachzuweisen, ob das Mittel auch dann in der Lage ist, den Blutzuckerspiegel zu senken, wenn man es nur einige Stunden einwirken läßt. Wenn auch das Absinken des Blutzuckerspiegels nicht allein entscheidend ist für die Güte eines Diabetesmittels, so ist es doch ein sichtbares Zeichen für die Wirkungsfähigkeit.

Nach Auffassung einiger Autoren, so vor allen Brentano, ist es gar nicht wesentlich für den Patienten, daß er einen niedrigen Blutzuckerspiegel und keinen Zucker im Harn hat, vielmehr ist es wichtig, daß man einen Patienten bei medikamentöser Behandlung eine gewisse Menge an Kohlehydraten geben kann. Brentano steht auf dem Standpunkt, daß man in der modernen Diabetesbehandlung nicht mehr den großen Wert auf die Zuckertoleranz legen soll, d. h. daß man nicht mehr versucht, die gerade noch mögliche Kohlehydratmenge zu finden, bei der der Patient noch frei von Harnzucker ist, sondern man versucht eine recht hohe Zuckerbilanz zu finden. Er steht auf dem Standpunkt, daß einem Menschen viel mehr geholfen ist, wenn er z. B. 200 g Kohlehydrate pro Tag zu sich nehmen kann und davon 20 g wieder ausscheidet, als daß man ihm nur 60 g gibt, und damit gerade Harnzuckerfreiheit garantiert ist. Bei allen Fällen, die nach diesen Gesichtspunkten behandelt werden, hat das Insulin die Aufgabe, ein allzuhohes Ansteigen des Blutzuckers zu vermeiden. So schlägt auch Brentano eine recht hohe tägliche Insulinmenge vor.

Wenn man diese Meinung anerkennt, tritt auch die alte Frage wieder auf, wie vermeidet man die Spritze und wie kann man einen dem Insulin ähnlichen Stoff herstellen, der, per os gegeben, in der Lage ist,

den Blutzucker zu senken, und damit eine genügend hohe Zuckerbilanz herbeizuführen?

Aus meinen Versuchen geht nun hervor, daß man mit dem Pankreasmellin manchmal eine gewisse Beeinflussung des Blutzuckerspiegels im Sinne einer Senkung erzielen kann.

Kommt diese Senkung nun durch eine dem Insulin ähnliche Wirkung zustande, oder ist die Wirkungsweise anders zu erklären? Ich hatte schon in der Einleitung gesagt, daß Guanidinpräparate den Blutzucker senken. Guanidinstoffe sind im Pankreasmellin nicht enthalten. (Das Mittel ist von 2 Chemikern untersucht worden, die getrennt gearbeitet haben.) Aber es gibt noch andere Stoffe, die den Blutzucker senken. So schreibt Reuter von einem Blutzuckerabfall nach Glykokoll. Weiter hat I. B. Collip aus Hefe, Zwiebeln und anderen Pflanzen insulinähnliche Substanzen, die er Glucokinine nennt, hergestellt, deren Wirkung vom eigentlichen Insulin verschieden sein soll. Eppinger, March und Wagner stellten aus Heidelbeerblättern einen blutzuckerherabsenkenden Stoff her. Da aber bei einzelnen Tieren eine starke Leberveränderung auftrat, wird es sich wohl bei der erzielten Hypoglykämie um eine toxische Leberschädigung handeln. Weiter Kreatin (Jahn, Roplowitz, Reuter), Ascorbinsäure (Stepp, Schroeder, Altenburger). So wird es noch eine Unmenge von Stoffen geben, die im geringen Maße eine Senkung des Blutzuckers erzielen.

Es war nun die Frage aufgetaucht, ob das aus der Bauchspeicheldrüse hergestellte Padutin eine Senkung des Blutzuckers erzielt. Ich habe aus 6 Versuchen feststellen müssen, daß dies nicht der Fall ist. Weder beim stoffwechselgesunden Patienten noch beim Diabetiker war eine Beeinflussung des Blutzuckerspiegels im Sinne einer Senkung zu beobachten. Im Gegenteil konnte man bei zwei Diabetikern (Fall 37 u. 38) eine wesentliche Erhöhung des Blutzuckerspiegels am Anfang des Versuchs ersehen. Sollte also bei der Herstellung des Pankreasmellins das Padutin erhalten bleiben, was kaum anzunehmen ist, dann könnte das also nicht der Grund für die Senkung nach Pankreasmellin sein.

Ich habe dann auch Versuche gemacht mit einem Präparat, das sämtliche Verdauungsfermente der Bauchspeicheldrüse enthält. Dazu habe ich das Pankreas Dispert benutzt. Ich wollte sehen, ob darin ein Stoff erhalten ist, der den Zuckerspiegel beeinflußt. Diese Versuche ergeben ganz eindeutig, daß davon keine Rede sein kann.

Aus den Versuchen an Diabetikern sieht man, daß man mit größeren Dosen P.M. nur bis zu einem gewissen Grade eine stärkere Senkung des Blutzuckerspiegels erzielen kann.

Dabei möchte ich auch noch besonders hinweisen auf den Versuch, den ich an mir selber vorgenommen habe (Fall 23 u. 24). Wenn auch bei diesem Versuch die Nüchternwerte an den beiden Tagen verschieden hoch liegen, so kann man doch aus der Kurve ersehen, daß man

mit Insulin, aber auch mit Pankreasmellin einen Wert erreicht, der in die Nähe des hypoglykämischen Zustandes hinunterreicht.

Ein Vergleich zwischen Insulin und P.M. hat gezeigt, daß selbst große Mengen von P.M. im Vergleich zu Insulin nur eine geringe Senkung hervorrufen.

Unverständlich bei der Betrachtung über die insulinähnliche Wirkung von Pankreasmellin bleibt aber der Versuch 29. Hier habe ich bei Gabe von 50 Tabletten gar keine Senkung erzielt, sogar eine Erhöhung des Blutzuckers. Fraglich bleibt es hier, ob es sich bei der Erhöhung des Blutzuckerspiegels um eine Mobilisierung des Leberglykogens handelt, oder ob der Reiz von 50 zerkleinerten Tabletten durch den Reiz auf die Magen- und Darmschleimhaut zu dieser Erhöhung des Blutzuckerspiegels geführt hat. Daran kann man auch noch besonders deshalb denken, weil dem Patienten 1½ Stunden nach Einnahme des Breies sehr übel wurde. Es ist anzunehmen, daß es dabei zu einer Adrenalinausschüttung gekommen ist, die wieder zu einer Erhöhung des Blutzuckers geführt hat.

Über die therapeutische Wirksamkeit von Pankreasmellin sind im Anschluß an die hier dargestellten Versuche an der 2. Med. Klinik in München Untersuchungen angestellt worden, die von Schittenhelm und Reuter veröffentlicht wurden. Die Verff. kommen zum dem Ergebnis, daß beim P.M. keine Insulinwirkung vorliegt, weil die Ketonkörper nicht durch das Mittel beeinflußt werden. Es wurde sogar beobachtet, daß selbst bei 18 Tabletten täglich Acetonurie auftrat. Der Einfluß auf die Stoffwechsellage bei Zuckerkranken durch das Pankreasmellin war nach Schittenhelm und Reuter so gering, daß es sich nicht als Heilmittel für Diabetiker eignet. Weder die Zuckerausscheidung noch der Nüchternblutucker ließen sich durch das Mittel wesentlich beeinflussen. Bei schweren und mittelschweren Fällen wird sogar ausdrücklich gewarnt.

Literaturverzeichnis.

Frank, E.: Dtsch.med. Wochenschr. 1926. S. 2067.
Nothmann, M.: Klin. Wochenschr. 1926, S. 297.
Wagner, A.: Dtsch. med. Wochenschr. 1926, S. 2067.
v. Noorden, C.: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. Verlag J. Springer, Berlin 1927.
Falta: Wiener klin. Wochenschr. 1925, S. 24.
Staub, H.: Zeitschrift für klin. Medizin. 107. Band. 6. (Schluß-) Heft. 1928.
Schweitzer, A.: Giornale die clinica medica die Parma. Fasc. 12. Anno 12, 1931.
Schlenck, A.: „Praxis" Schweitzer. Rundschau f. Medizin, Nr. 27 v. 8. 7. 32.
Eckhart, Fr.: Wiener med. Wochenschr. Nr. 12, 1933.
Brentano: Dtsch. med. Wochenschr. März 35, Nr. 10 u. 11.
Reuter, A.: Zeitschrift für die gesamte Experimentelle Medizin. Band 95, 2. u. 3. Heft, 1935.
Collip: Journ. of biol. chem. 56, 513 u. 57, 65. 1923.
Eppinger, H.: Klin. Wochenschr. 1925. S. 1692 u. 1871.
Mark, E.: Klin. Wochenschr. 1925. S. 1692 u. 1871.

Lebenslauf.

Wurde geboren am 29. Dezember 1910 in Berlin-Tempelhof als Sohn des Fabrikanten Richard ter Welp und seiner Ehefrau Klara, geb. Freiberg. Nach Ablegung der Reifeprüfung an einer Oberrealschule wendet ich mich zuerst dem Studium des allgemeinen Maschinenbaus zu. Nachdem ich aber ein halbes Jahr in einer Maschinenfabrik praktisch gearbeitet habe und ein Semester an der T.H. in Berlin studiert hatte, veranlaßte mich eine größere Neigung zur Medizin mein Studium zu wechseln und zur Medizin überzugehen. Studiert habe ich in München, Tübingen, Berlin und wieder in München. Die vorliegende Arbeit wurde im Mai 1935 abgeschlossen.

Fritz ter Welp.